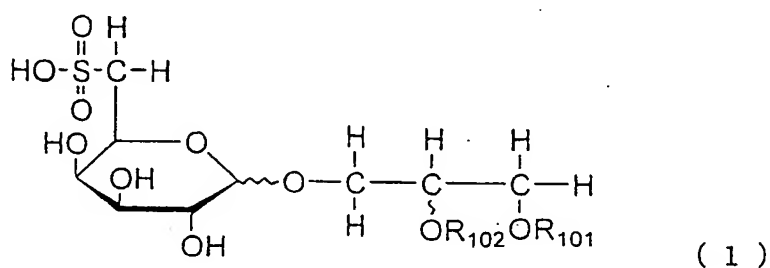




<b>(51) 国際特許分類7</b> C07H 15/04, A61K 31/7032, A61P 35/00, 43/00	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/52021</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年9月8日(08.09.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP00/00974  <b>(22) 国際出願日</b> 2000年2月21日(21.02.00)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平11/51398 1999年2月26日(26.02.99) <b>JP</b>  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 東洋水産株式会社(TOYO SUISAN KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒108-8501 東京都港区港南2丁目13番40号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 山崎隆之(YAMAZAKI, Takayuki)(JP/JP) 〒278-0022 千葉県野田市山崎2712-56 邦和荘106号室 Chiba, (JP) 菅原二三男(SUGAWARA, Fumio)(JP/JP) 〒352-0012 埼玉県新座市畑中1-11-3-213 Saitama, (JP) 太田慶祐(OHTA, Keisuke)(JP/JP) 〒278-0022 千葉県野田市山崎2701-1 チサンマンション野田410号 Chiba, (JP) 正木和好(MASAKI, Kazuyoshi)(JP/JP) 〒350-0203 埼玉県坂戸市横沼345-1 Saitama, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 鈴江武彦, 外(SUZUYE, Takehiko et al.) 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目7番2号 鈴榮内外國特許法律事務所内 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: NOVEL SULFOFUCOSYLACYLGLYCEROL DERIVATIVES AND UTILIZATION THEREOF AS DRUGS</b>  <b>(54)発明の名称</b> 新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体およびその医薬としての用途  <div data-bbox="355 1278 1294 1568"><p>(1)</p></div> <b>(57) Abstract</b> Novel sulfofucosylacylglycerol derivatives represented by general formula (1): wherein R <sub>101</sub> represents an acyl residue of a higher fatty acid; and R <sub>102</sub> represents hydrogen or an acyl residue of a higher fatty acid. These derivatives (1) are useful as DNA synthase inhibitors and carcinostatic agents.		

(57)要約

次の一般式 ( 1 ) :



(式中、R<sub>101</sub>は、高級脂肪酸のアシル残基を表し、R<sub>102</sub>は、水素原子又は高級脂肪酸のアシル残基を表す。)により表される新規なスルホコシルアシルグリセロール誘導体。一般式(1)で表される誘導体は、DNA合成酵素阻害剤、制癌剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TR	トルコ
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TZ	タンザニア
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	YU	ユーゴスラヴィア
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	ZA	南アフリカ共和国
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー		
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体および  
その医薬としての用途

## 技術分野

本発明は、新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体に関する。本発明の新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体は、医薬、具体的には、DNA 合成酵素阻害剤および制癌剤として有用である。

## 背景技術

藻類、高等植物等の天然物に含まれる含硫糖脂質には、生理活性を有するものがあることが知られている。

例えば、太田らの文献 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 46(4), (1998)) には、紅藻スギノリから得られる特定のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体が、高等生物 DNA 合成酵素  $\alpha$  および  $\beta$  の阻害活性並びに HIV 由来逆転写酵素阻害活性を示すことが記載されている。

また、水品らの文献 (Biochemical Pharmacology, 55, 537-541, (1998)) には、シダ植物から得られる特定のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体が、子ウシ DNA 合成酵素  $\alpha$  型およびラット DNA 合成酵素  $\beta$  型への阻害活性を示すが、HIV 由来逆転写酵素活性には影響を及ぼさないことが記載されている。

一方、佐原らの文献 (British Journal of Cancer, 75(3), 324-332, (1997)) には、ウニ体内成分から得られるスルホキノボシルモノアシルグリセロール画分がイン・ビボおよびイ

ン・ビトロで制癌作用を示すことが記載されている。

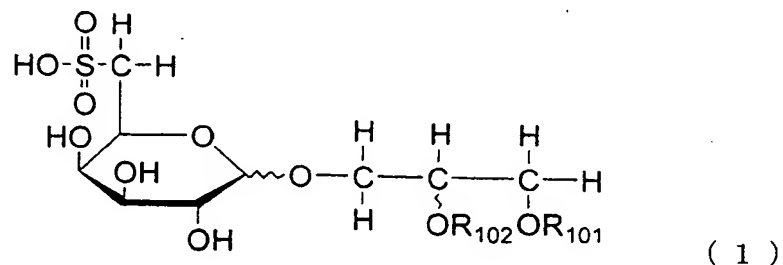
しかしながら、これら太田ら、水品らおよび佐原らの何れの文献に開示される含硫糖脂質も、その構成糖が $\alpha$ -キノボース（6-デオキシ- $\alpha$ -グルコース）のものであるスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体であり、構成糖がフコース（6-デオキシガラクトース）であるものは知られていない。

さらに、特表平5-501105号には、スルホキノボシルジアシルグリセロール誘導体が抗ウイルス活性、具体的には、抗ヒト免疫不全ウイルス活性を有することが記載されているが、DNA合成酵素阻害活性や抗癌活性を有することは記載されていない。

#### 発明の開示

そこで、本発明は、構成糖としてフコースを有する新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体およびその医薬としての用途を提供することを目的とする。

すなわち、本発明は、次の一般式（1）：



（式中、 $R_{101}$  は、高級脂肪酸のアシル残基を表し、 $R_{102}$  は、水素原子又は高級脂肪酸のアシル残基を表す。）により表される化合物を提供する。

また、本発明は、一般式（1）により表される化合物およ

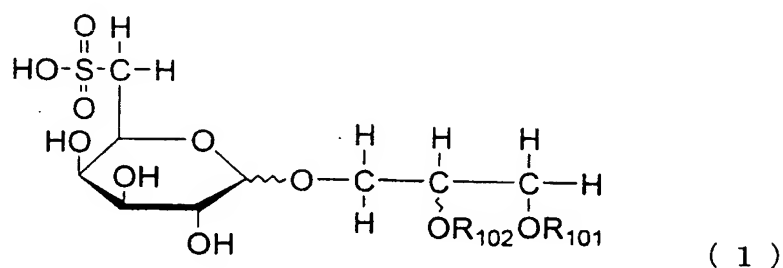
びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1種を有効成分として含有する医薬も提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、保護基の「炭素数」とは、当該保護基を非置換としてみなした場合の炭素原子の数をいう。従って、例えば、 $R^{1}$ により表される基が置換アルキル基である場合、その炭素数とは、当該アルキル基に置換する置換基の炭素原子を含まない、アルキル基の骨格部分の炭素原子の数をいう。保護基がアルキル基以外の場合についても同様である。

まず、本発明の一般式(1)で表されるスルホフコシルアシलगリセロール誘導体(以下、「本発明のスルホフコシルアシलगリセロール誘導体」ともいう)について詳細に説明する。

本発明のスルホフコシルアシलगリセロール誘導体は、次の一般式(1)：



(式中、 $R_{101}$  は、高級脂肪酸のアシル残基を表し、 $R_{102}$  は、水素原子又は高級脂肪酸のアシル残基を表す。)により表されるものである。

上記一般式(1)において、 $R_{101}$  は、高級脂肪酸のアシル残基を表す。 $R_{101}$  により表される高級脂肪酸のアシル残基を提供する脂肪酸には、直鎖状又は分岐状の、飽和又は不

飽和高级脂肪酸が含まれる。

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体を医薬として用いる場合、 $R_{101}$  は、特に、胃癌および大腸癌等の固形癌に対する制癌活性の観点から直鎖状飽和高级脂肪酸のアシル残基が好ましく、 $CH_3(CH_2)_nCO-$  ( $n$  は、12~24 の整数 (好ましくは、12~24 の偶数) である。) により表される基が更に好ましい。本発明者らは、本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体において、 $R_{101}$  により表される基： $CH_3(CH_2)_nCO-$  の  $n$  の値が 24 を越えた場合にも制癌活性があることを予測している。しかしながら、そのような長鎖のアシル残基を有するスルホフコシルアシルグリセロール誘導体は、製造コスト等の観点から実用的でない。

上記一般式 (1) において、 $R_{102}$  は、水素原子又は高级脂肪酸のアシル残基を表す。高级脂肪酸のアシル残基を提供する脂肪酸には直鎖状又は分岐状の、飽和又は不飽和高级脂肪酸が含まれ、具体的には、 $R_{101}$  において述べたものが含まれる。

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体を医薬として用いる場合、 $R_{102}$  は、特に、胃癌および大腸癌等の固形癌に対する制癌活性の観点から水素原子であることが好ましい。

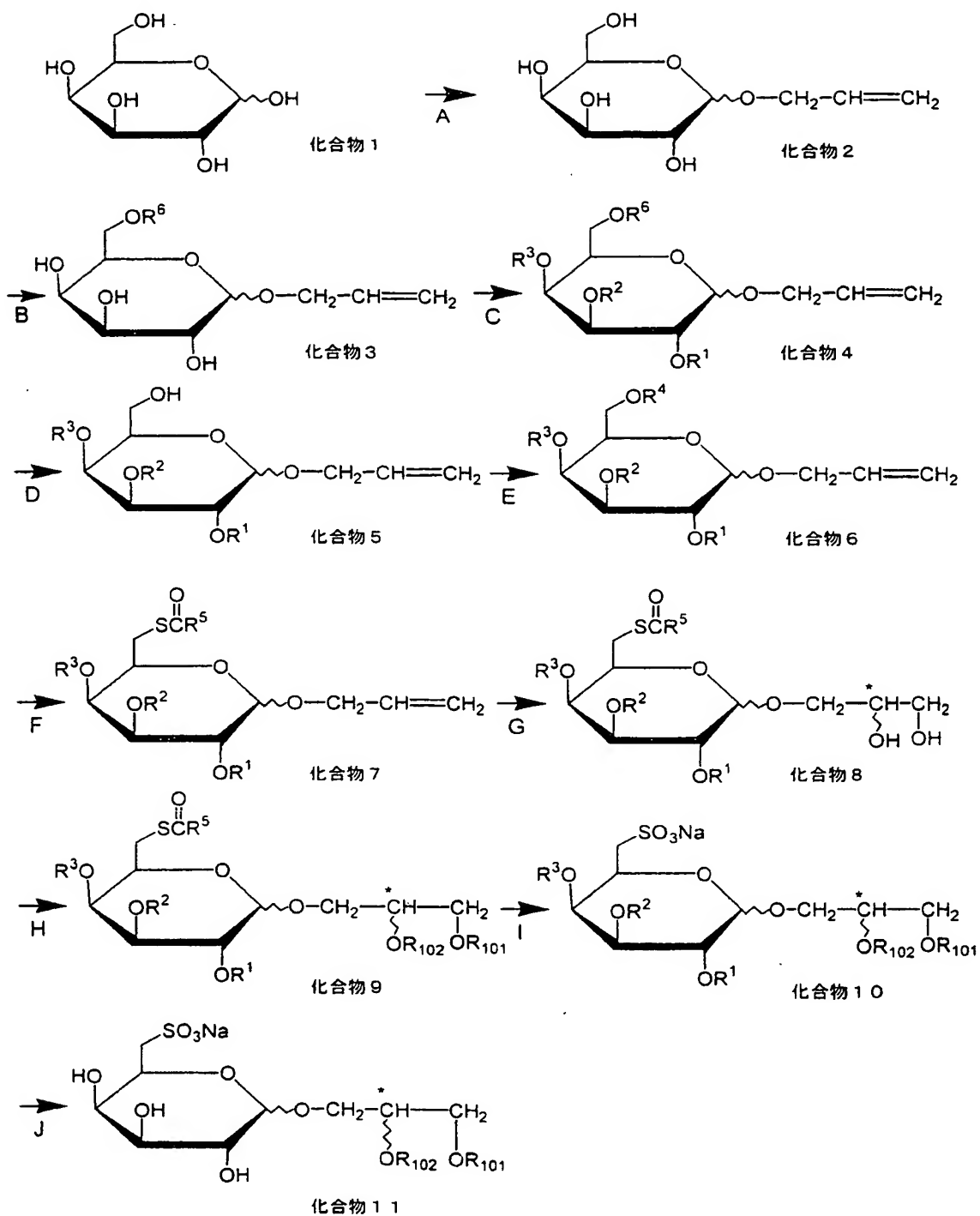
上記一般式 (1) において、スルホフコシドの糖骨格は、舟形、いす型のいずれの配置をもとり得る。しかしながら、いす型のもののほうが、安定性の観点から好ましい。また、スルホフコースとグリセロールとの結合は、 $\alpha$  結合であって

も  $\beta$  結合であってもよい。また、グリセロール部分の 2 位の炭素（不斉炭素）における絶対配置は、S 又は R の何れであってもよい。

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体の製造方法を以下に説明する。

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体は、次のスキーム 1 に示す反応式に従い、（工程 A）～（工程 J）を経て製造することができる。

## スキーム 1



(工程 A) D-ガラクトースの C 1 炭素に結合する水酸基を 2-プロペニル化する。(工程 B) ガラクトースの C 6 炭素の



水酸基を保護する。(工程 C) ガラクトースの C 2、C 3 および C 4 炭素に結合する水酸基を保護する。(工程 D) 先に保護した C 6 炭素の保護基を脱保護する。(工程 E) C 6 炭素に結合する水酸基をカルボニルチオ基に変換し得る基 (例えば、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基) に置換する。(工程 F) C 6 炭素をカルボニルチオ化する。

(工程 G) C 1 炭素に結合する 2-プロペニル基をジオール化する。(工程 H) 得られたジオールの両方又は 1 位の水酸基のみを所望の高級脂肪酸によりエステル化する。(工程 I) C 6 炭素のカルボニルチオ基をスルホン酸塩化する。(工程 J) 得られたスルホン酸塩の C 2、C 3 および C 4 炭素の保護基を脱保護することにより、塩の形態にある、本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体を製造することができる。このようにして得られた塩は、塩酸等の酸による滴定に供することにより、本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体にするすることができる。

上記工程 A ~ J をさらに詳細に説明する。

工程 A の 2-プロペニル化は、ガラクトースとアリルアルコールをトリフルオロメタンスルホン酸等の強酸の存在下に、通常、室温から 100℃、好ましくは 80℃ ~ 90℃ の温度で、通常、半日から 2 日間反応させることにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程 B においては、C 6 炭素に結合する水酸基を保護し、C 6 炭素に  $-OR^6$  を結合させる (ここで、 $R^6$  は、アルキル基又は置換シリル基を表す)。

水酸基を保護し得る化合物としては、 $R^6$ により表される基がアルキル基又は置換シリル基になるような化合物を用いることができる。

$R^6$ により表されるアルキル基には、好ましくはかさ高い、置換のアルキル基が含まれる。置換基にはメチル基、フェニル基等が含まれる。置換アルキル基の具体例としては、*t*-ブチル基、トリチル基等を挙げることができる。

$R^6$ により表される基が置換シリル基である場合、置換シリル基の置換基には、低級アルキル基、好ましくは炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基）、およびアリール基、好ましくは炭素数6のアリール基（例えば、フェニル基）等が含まれる。 $R^6$ により表される置換シリル基は、好ましくは3置換のシリル基であり、より好ましくは*t*-ブチルジフェニルシリル基等が含まれる。

工程Bにおける水酸基の保護は、 $R^6$ がアルキル基である化合物3を得る場合、乾燥ピリジン等の有機溶媒に溶解した化合物2の溶液に、 $R^6-X$ で表される化合物（式中、 $R^6$ は上で規定したアルキル基、Xは塩素原子等のハロゲン原子。）を添加し、*p*-ジメチルアミノピリジン（DMA P）等の触媒の存在下に室温で反応させることにより行うことができる。化合物 $R^6-X$ としては、トリチルクロリドが、製造コスト、反応の容易性の観点から好ましく用いられる。

$R^6$ が置換シリル基である化合物3を得る場合、化合物 $R^6-X$ として*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド等を用い、

イミダゾール等の触媒の存在下、室温で、通常、半日から2日間反応させることにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程Cにおいては、C2、C3およびC4炭素に結合する水酸基を保護し、それぞれ $-OR^1$ 、 $-OR^2$ および $-OR^3$ （ここで、 $R^1 \sim R^3$ は、互いに独立して、アルキル基又は置換シリル基を表わす。）にする。これらの水酸基の保護は、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）等の有機溶媒に溶解した化合物3の、C2、C3およびC4炭素に結合する水酸基を水素化ナトリウム等により活性化し、水酸基を保護し得る化合物を室温で反応させることにより行うことができる。

水酸基を保護し得る化合物としては、ベンジルブロミド、p-メトキシベンジルブロミド、t-ブチルジメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド等を用いることができる。ベンジルブロミドは、特に、 $R_{101}$ 、 $R_{102}$ により表されるアシル残基が飽和のものである場合において保護基の安定性の観点から好ましく用いることができる。これらの水酸基を保護し得る化合物を用いる場合の反応は、それぞれの保護基に適した反応条件により行うことができる。

工程DにおけるC6炭素に結合する保護基の脱保護は、メタノール等の有機溶媒に溶解した化合物4の溶液を、p-トルエンスルホン酸等の触媒の存在下に室温で、通常、12時間から1日間反応させることにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程Eにおいては、化合物5のC6炭素の水酸基に、 $R^4$ 、

すなわちアルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を結合させることにより、当該水酸基を $-OR^4$ に転化して化合物6を得る。

この $-OR^4$ 基への転化は、有機溶媒に溶解した化合物5の溶液に、アルキルスルホニル基を有する化合物又はアリールスルホニル基を有する化合物等を添加し、反応させることにより行うことができる。アルキルスルホニル基を有する化合物のアルキル基としては、好ましくは非置換のアルキル基であって、より好ましくは低級アルキル基、さらにより好ましくは炭素数1～2のアルキル基（メチル基、エチル基）が含まれる。アルキルスルホニル基を有する化合物としては、式： $R^{4'}-X$ （式中、 $R^{4'}$ はアルキルスルホニル基を表し、 $X$ はハロゲン原子を表す。）で表されるものを用いることができ、その具体例を挙げると、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド等が含まれる。

一方、アリールスルホニル基を有する化合物のアリール基としては、非置換又は置換のアリール基であって、好ましくは炭素数6のアリール基（例えば、フェニル基）が含まれる。置換したアリール基の場合、その置換基としては、 $p$ -メチル基、 $p$ -メトキシ基等が含まれる。アリールスルホニル基を有する化合物としては、式： $R^{4''}-X$ （式中、 $R^{4''}$ は、アリールスルホニル基を表し、 $X$ はハロゲン原子を表す。）で表されるものを用いることができ、その具体例を挙げると  $p$ -トルエンスルホニルクロリド、 $p$ -メトキシベンゼンスルホニルクロリドおよびベンゼンスルホニルクロリド等が含ま

れる。

これらのアルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を有する化合物のうち、p-トルエンスルホニル基（トシル基）を有するものが反応の容易性の観点から好ましい。

工程Eの反応において、有機溶媒としては、ピリジン、ジクロロメタン等を用いることができる。

上記の反応は、必要に応じて、DMA P等の触媒の存在下に室温で、通常、2時間から1日間で行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程Fにおいて、化合物6のスルホニルオキシ基（ $-OR^4$ ）をカルボニルチオ基（ $-SC(=O)R^5$ （ここで、 $R^5$ は、水素原子、アルキル基又はアリール基を表す。））に置換する。

この反応では、有機溶媒中の化合物6のアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基をカルボニルチオ基に置換することのできる化合物（以下、「O-置換基→S-置換基化合物」ともいう。）を反応させることにより化合物7が得られる。

O-置換基→S-置換基化合物には、チオカルボン酸のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が含まれる。チオカルボン酸には、チオギ酸、並びに低級チオカルボン酸、好ましくは炭素数1～2の脂肪族炭化水素が置換した脂肪族チオカルボン酸（例えば、チオ酢酸、チオプロピオン酸）、および好ましくは炭素数6～10の芳香族炭化水素が置換した芳香族チオカルボン酸（例えば、チオ安息香酸）等が含まれる。

これらのチオカルボン酸と塩を形成するアルカリ金属には、カリウム、ナトリウム等が含まれ、アルカリ土類金属には、マグネシウム、カルシウム等が含まれる。

上記O-置換基→S-置換基化合物のうち、チオ酢酸の塩は、反応の安定性の点および後の工程において硫黄原子を酸化しやすい点から好ましく用いることができる。

反応に用いる有機溶媒には、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が含まれる。

上記反応は、通常、室温ないし100℃前後において、通常、1時間～1日間攪拌することにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程Gのジオール化は、t-ブタノールおよび水等の溶媒混液に溶解した化合物7の溶液に、四酸化オスミウム等の酸化剤を添加し、トリメチルアミンN-オキシド等の再酸化剤を共存させ、室温で、通常1時間～1日間反応させることにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程Hのエステル化反応により、所望の脂肪酸がグリセロールとエステル結合したスルホフコシルアシルグリセロール誘導体を得ることができる。この反応は、ジクロロメタン等の適当な有機溶媒に溶解した化合物8の溶液に、最終生成物に対応する脂肪酸を添加し、必要に応じて、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDCI)-DMAPI系等の適当な触媒の存在下に反応させることにより行うことがで

きる。

工程 H の反応において、添加すべき脂肪酸としては、上述した一般式 (1) の  $R_{101}$  により表されるアシル残基を有する高級脂肪酸を用いることができる。

工程 H の反応により、化合物 9 において、 $R_{101}$  および  $R_{102}$  が、添加した高級脂肪酸のアシル残基である本発明の一般式 (1) で表されるジアシルエステルと、 $R_{101}$  のみに高級脂肪酸のアシル残基が結合したモノアシルエステルの混合物が得られる。工程 H の反応においては、所望に応じて、添加すべき高級脂肪酸を 2 種以上用いることもできる。この場合、 $R_{101}$  および  $R_{102}$  が同じアシル残基または異なるアシル残基である一般式 (1) で表されるジアシルエステルと、 $R_{101}$  が互いに異なるアシル残基であるモノエステルとの混合物が得られる。

これらのモノエステルとジエステルの混合物は、必要に応じてクロマトグラフィー等により各々のエステルに単離し、次の工程 I の反応に供することができる。

また、所望により、上記工程 H で得られたモノエステルに対して  $R_{101}$  のアシル残基とは別のアシル残基を有する脂肪酸を反応させることにより、 $R_{102}$  と  $R_{101}$  が異なるアシル残基であるジエステルを得ることもできる。この更なるエステル化の反応条件は、脂肪酸が異なること以外は、工程 H のものと同じ条件に設定することができる。

工程 I のスルホン酸塩化は、酢酸および酢酸カリウムを用いて緩衝した有機溶媒中の化合物 9 の溶液に、OXONE (2

KHSO<sub>5</sub>、KHSO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、等の酸化剤を添加し、室温で、通常12～24時間反応させることにより行うことができる。但し、反応条件の設定によって反応時間は異なる。

工程JのC2～C4炭素に結合する保護基の脱保護は、用いた保護基および結合する高級脂肪酸のアシル残基に合った脱保護の方法で行うことができる。例えば、保護基がベンジル基であり、R<sub>101</sub> および R<sub>102</sub> が飽和の高級脂肪酸のアシル残基である場合、エタノール等の有機溶媒に溶解した化合物10の溶液を、パラジウム-活性炭(Pd-C)等の触媒の存在下に水素ガス雰囲気下に室温で反応させることにより行うことができる。また、R<sub>101</sub> および R<sub>102</sub> により表される高級脂肪酸のアシル残基の少なくとも一方が不飽和の高級脂肪酸のアシル残基である場合には、用いた保護基に合った脱保護法であり、なおかつ不飽和脂肪酸の二重結合を維持できる方法により行うことができる。例えば、シリル系の保護基の場合は、酸触媒(例えば、トリフルオロ酢酸)で脱保護することができる。

なお、出発物質であるガラクトースは溶液中でα-アノマーおよびβ-アノマーの構造をとりうるため、各工程の生成物は、α-およびβ-アノマーの混合物となる。これらの混合物は、クロマトグラフィーに供すること等により分離することができる。また、工程Aの後で結晶化させることによりα-アノマーを分離することもできる。

次に、本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される



少なくとも 1 種を有効成分として含有する医薬について説明する。

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体には、フコースとグリセロールの結合が  $\alpha$  結合又は  $\beta$  結合である異性体、グリセロールの C 2 炭素（不斉炭素）における異性体等が含まれる。本発明の医薬は、その活性に悪影響を及ぼさない限り、これらの異性体を単独で含有することも、2 種以上の異性体の混合物を含有することもできる。

本発明において、医薬としての用途には、DNA 合成酵素阻害剤および制癌剤が含まれる。

本発明の医薬において用い得る薬学的に許容される塩には、例えば、ナトリウムおよびカリウムのような一価の陽イオンの塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。以下、本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体およびその薬学的に許容される塩からなる群の化合物を「本発明の医薬活性物質」ともいう。

本発明の医薬活性物質は、例えば、経口投与、非経口投与することができる。本発明の医薬活性物質は、これらの投与経路に応じて、適切な薬学的に許容される賦形剤又は希釈剤等と組み合わせることにより薬学的製剤にすることができる。

経口投与に適した剤型としては、固体、半固体、液体又は気体等の状態のものが含まれ、具体的には、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

本発明の医薬活性物質を錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤等に製剤化するためには、それ自体は既知の方法を用いて、本発明の医薬活性物質をバインダー、錠剤崩壊剤、潤滑剤等と混合し、さらに、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、浸潤剤、保存剤、フレーバー剤等と混合することにより行うことができる。一例を挙げると、上記バインダーには、結晶セルロース、セルロース誘導体、コーンスターチ、ゼラチン等が、錠剤崩壊剤には、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が、潤滑剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム等が含まれ、さらには、ラクトース、マンニトール等のような従来用いられている添加剤等を用いることができる。

また、本発明の医薬活性物質は、液体、微細粉末の形態のものを、気体又は液体の噴霧剤と共に、又は必要に応じて浸潤性付与剤のような既知の助剤と共に、エアロゾル容器、ネブライザーのような非加圧容器に充填し、エアロゾル剤又は吸入剤の形態で投与することもできる。噴霧剤としては、ジクロロフルオロメタン、プロパン、窒素等の加圧ガスを用いることができる。

本発明の医薬活性物質を非経口投与する場合、例えば、直腸投与および注射等により投与することができる。

直腸投与には、例えば、坐薬として投与することができる。坐薬は、それ自体は既知の方法により、本発明の医薬活性物質を、体温で融解するが室温では固化しているカカオバター、カーボンワックス、ポリエチレングリコールのような賦形剤

と混合し、成形することにより製剤化することができる。

注射による投与としては、皮下、皮内、静脈内、筋肉内等に投与することができる。これらの注射用製剤は、それ自体は既知の方法により、本発明の医薬活性物質を、植物性油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、プロピレングリコールのような水性又は非水性の溶媒中に溶解、懸濁又は乳化し、さらに、所望により、可溶化剤、浸透圧調節剤、乳化剤、安定剤および保存料のような従来用いられている添加剤と共に製剤化することができる。

本発明の医薬活性物質を溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル等の形態にするためには、注射用滅菌水や規定生理食塩水のような薬学的に許容される溶媒を用いることができる。

本発明の医薬活性物質は、薬学的に許容される他の活性を有する化合物と併用して薬学的製剤とすることもできる。

本発明の医薬活性物質の投与量は、投与形態、投与経路、対象とする疾病の程度や段階等に応じて適宜設定、調節することができる。一例を挙げると、経口投与する場合は、医薬活性物質として、1～10mg/kg 体重/日、注射剤として投与する場合は、医薬活性物質として、1～5mg/kg 体重/日、直腸投与する場合は、医薬活性物質として、1～5mg/kg 体重/日に設定することができるが、これらに限定されるものではない。

本発明の医薬活性物質を制癌剤として用いる場合、本発明の医薬活性物質が効果を奏することのできる癌には、悪性腫瘍としての性質を有するものが含まれ、例えば、ヒトを含むほ乳類の腺癌、上皮癌、肉腫、神経膠腫、黒色腫、リンパ腫

等のような固形癌、および白血病等のような液性癌がある。

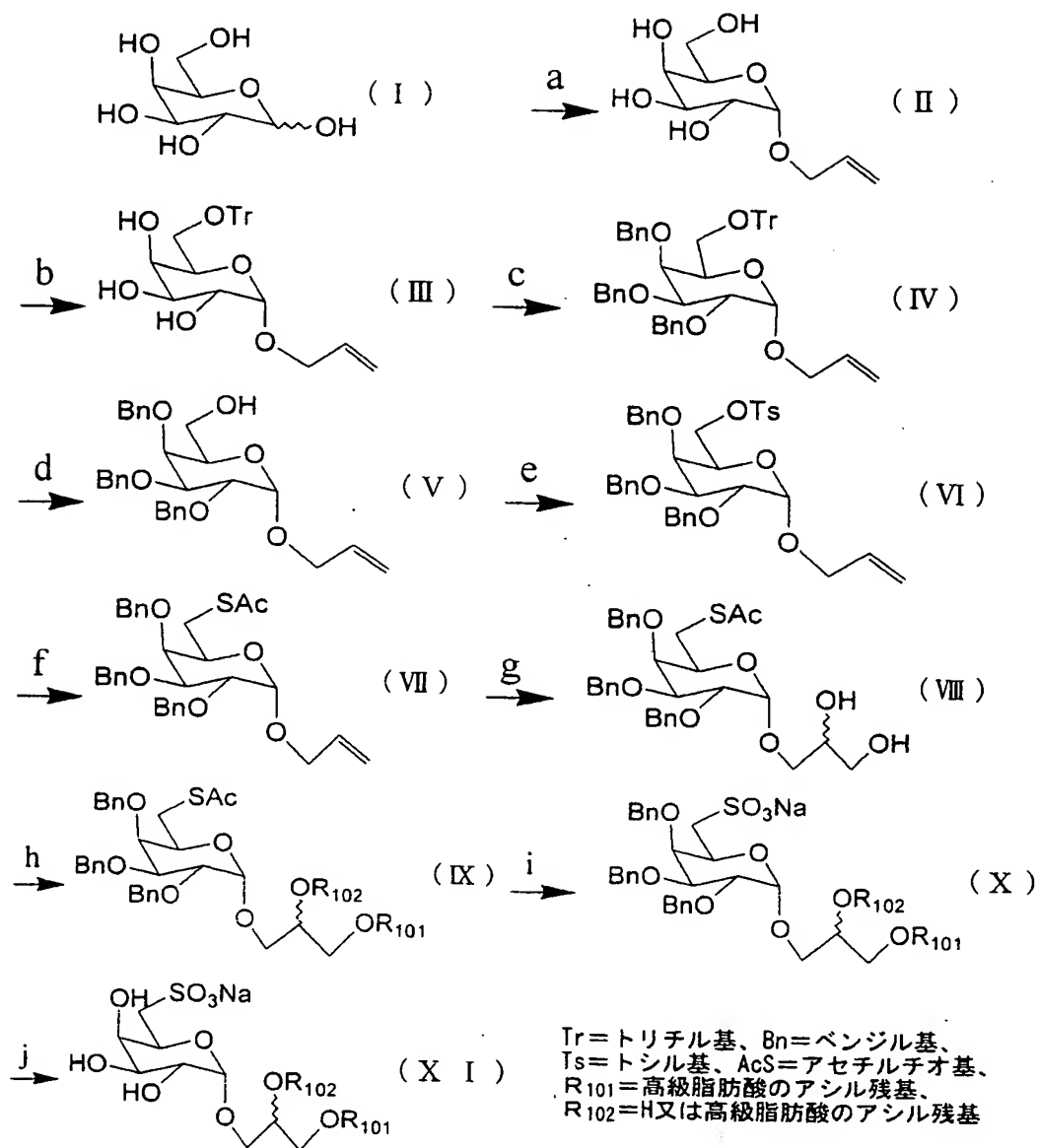
#### 実施例

以下、本発明を例を挙げて説明する。しかしながら、本発明は、これらの例に限定されるものではない。

#### 合成例

本発明のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体の製造工程を、スルホフコシルアシルグリセロール $\alpha$ 誘導体を例にあげて次のスキーム2に示す。

## スキーム 2



## 反応条件

- a; アリルアルコール、トリフルオロメタンスルホン酸、90℃  
 b; ピリジン、トリチルクロリド、p-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、室温  
 c; 水素化ナトリウム、ベンジルブロミド、N,N-ジメチルホルムアミド、室温  
 d; メタノール、p-トルエンスルホン酸一水和物、室温  
 e; ピリジン、p-トルエンスルホンクロリド、DMAP、室温  
 f; エタノール、チオ酢酸カリウム、還流  
 g; t-ブタノール、水、四酸化オスミウム、トリメチルアミンN-オキシド二水和物、室温  
 h; ジクロロメタン、脂肪酸、DMAP、  
 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩、室温  
 i; 酢酸、酢酸カリウム、OXONE、室温  
 j; エタノール、パラジウム-炭素、水素、室温

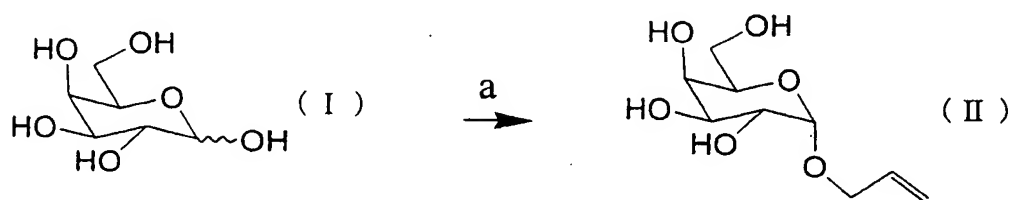
上記スキーム 2 では、工程 h により得られるモノエステルとジエステルの混合物は、クロマトグラフィーにより分離し、各々のエステルを工程 i に供することができる。

< 例 1 >

経路 a ; 1-0-(2-プロペニル)- $\alpha$ -D-ガラクトース (II)

D-ガラクトース (I) 50.0g (278mmol) をアリルアルコール 140mL に加え十分に溶解し、その溶液に氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸 0.5mL を徐々に添加した。その後油浴下 80℃ で攪拌しながら 24 時間反応させた。反応が十分進行した段階でトリエチルアミン 1.0mL で中和した後、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=6：1→5：1→4：1)で精製し、淡黄色油状物質を得た。これを熱エタノールに溶解し、冷却することにより結晶化させて、無色針状結晶を得た(収量 16.6g 75.5mmol、収率 27.2%)

融点 ; 145~148℃。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +172.2° (c 0.97、CHCl<sub>3</sub>)

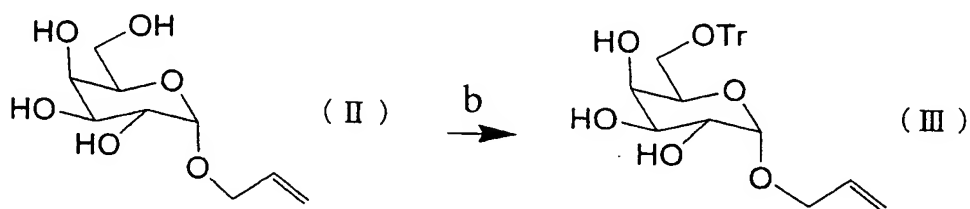


経路 b ; 1-0-(2-プロペニル)-6-0-トリフェニルメチル- $\alpha$ -D-ガラクトース (III)

化合物 (II) 11.1g (50.2mmol) を乾燥ピリジン 50mL に溶解し、その溶液にトリチルクロリド 16.8g (60.2mmol)、p-ジメ

チルアミノピリジン (DMAP) 614mg (5.02mmol)を添加し、攪拌しながら 40℃で 24 時間反応した。その後冷水 100mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3 回)し、有機層を合わせて 1.0N 塩酸で pH 4 まで中和し、飽和食塩水で洗浄(200mL×2 回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 20 : 1 → 15 : 1)で精製し、淡黄色油状物質を得た(収量 21.3g 46.1mmol、収率 91.8%)

$[\alpha]_D = +64.2^\circ$  (c 1.48, CHCl<sub>3</sub>)



経路 c : 2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-0-トリフェニルメチル- $\alpha$ -D-ガラクトース (IV)

ミネラルオイル中に拡散されている 60% 水素化ナトリウム 1.81g (45.2mmol)を反応器に取り、乾燥ヘキサン 50mL でよく洗浄した後ヘキサンを取り除き、乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド 40mL に溶解した化合物 (III) 5.24g (11.3mmol)を氷冷下にて徐々に添加し、15 分後室温に戻し、攪拌しながら 1 時間反応した。

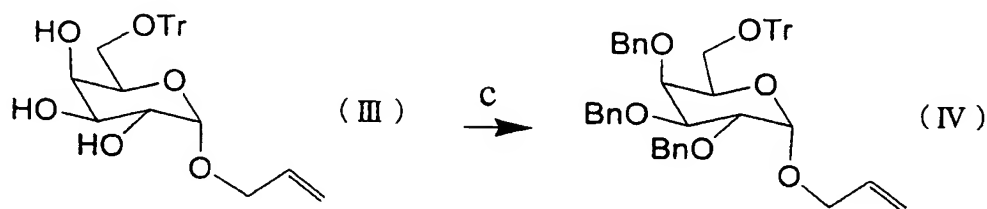
次に再び氷冷下にてベンジルブロミド 7.73g (45.2mmol)を徐々に添加し、15 分後室温に戻し、攪拌しながら 4 時間反応した。その後メタノール 20mL、冷水 100mL を加えて反応を

停止し、酢酸エチルで抽出(150mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(200mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、無色針状結晶を得た(収量 5.97g 8.15mmol、収率 72.1%)

融点；117～119℃。[α]<sub>D</sub>=+32.0° (c 1.00、CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) ; 3070 & 3010 (Ar)、1945 & 1860 & 1810 (一置換 Ar)、1640 (末端二重結合)、1595 & 1585 & 1490 (Ar)、1110～980 (CO)、900 & 840 (α-ヘキソース)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>+TMS、δ) ; 7.41～7.08 (30H、m、Ar)、5.99～5.88 (1H、m、-CH=CH<sub>2</sub>)、5.31 (1H、d、J=17.2、-CH=CH<sub>2</sub>)、5.21 (1H、d、J=10.7、-CH=CH<sub>2</sub>)、4.87 (1H、d、J=12.3、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.85 (1H、d、J=4.5、H-1)、4.82 (1H、d、J=11.9、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.79 (1H、d、J=11.8、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.72 (1H、d、J=11.8、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.57 (1H、d、J=11.9、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.46 (1H、d、J=11.3、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.16 (1H、ddd、J=1.1 & 5.3 & 12.9、-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)、4.04 (1H、ddd、J=0.9 & 6.6 & 12.9、-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)、4.00～3.94 (2H、m、H-2 & H-3)、3.91 (1H、br s、H-4)、3.85 (1H、t、J=6.2、H-5)、3.40 (1H、dd、J=6.2 & 9.3、H-6 a)、3.11 (1H、dd、J=6.6 & 9.0、H-6 b)





経路 d ; 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)- $\alpha$ -D-ガラクトース (V)

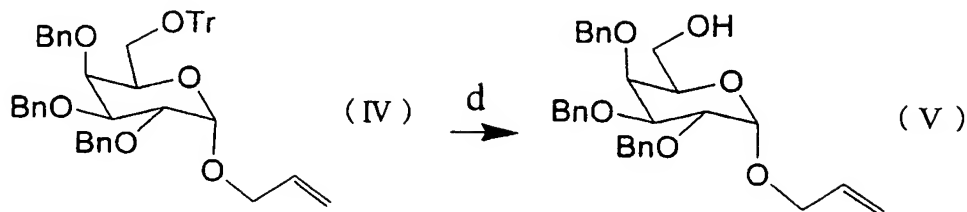
化合物 (IV) 4.89g (6.68mmol) を酢酸 : メタノール = 1 : 1 溶液 60mL に懸濁し、p-トルエンスルホン酸一水和物 1.27g (6.68mmol) を添加し、はげしく攪拌しながら溶解させた (反応時間 1 時間)。その後冷 5N 水酸化ナトリウム水溶液 100mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出 (200mL  $\times$  3 回) し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄 (200mL  $\times$  2 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1  $\rightarrow$  4 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) で精製し、無色透明油状物質を得た (3.11g 6.34mmol、収率 94.9%)

$[\alpha]_D = +23.0^\circ$  (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) ; 3400 (OH)、3070 & 3000 (Ar)、1950 & 1870 & 1810 (一置換 Ar)、1630 (末端二重結合)、1585 & 1495 (Ar)、1140~980 (CO)、910 & 830 ( $\alpha$ -ヘキソース)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS,  $\delta$ ) ; 7.63~7.24 (15H, m, Ar)、5.93~5.87 (1H, m, -CH=CH<sub>2</sub>)、5.30 (1H, d, J=17.2, -CH=CH<sub>2</sub>)、5.20 (1H, d, J=10.3, -CH=CH<sub>2</sub>)、4.98 (1H, d, J=11.6, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.91 (1H, d, J=3.5, H-1)、4.91 (1H, d, J=11.6, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.83 (1H, d, J=12.0, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.76 (1H, d, J=11.7, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.68 (1H, d, J=12.9, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.64 (1H, d, J=11.9, Ar-CH<sub>2</sub>)、4.17~3.96 (4H, m, H-2 & H-3 & -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)、3.96 (1H, br s, H-4)、3.79 (1H,

t、J = 5.7、H-5)、3.70 (1H、dd、J = 11.0 & 6.4、H-6 a)、  
3.49 (1H、br、H-6 b)



経路 e ; 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-(4-トリルスルホニル)- $\alpha$ -D-ガラクトース (VI)

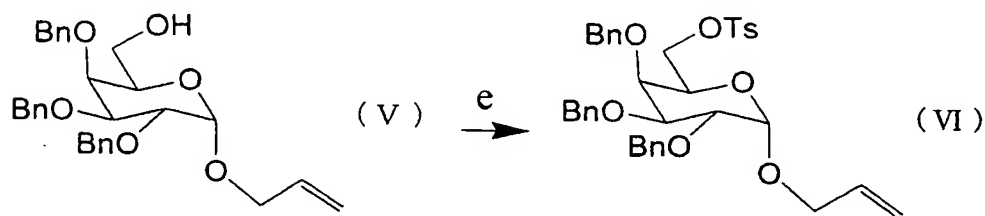
化合物 (V) 3.06g (6.25mmol) を乾燥ピリジン 50mL に溶解し、DMAP 76.4mg (625  $\mu$ mol)、p-トルエンスルホンクロリド 1.79g (9.38mmol) を添加し、攪拌しながら室温で一晩反応した。その後、冷水 200mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出 (200mL  $\times$  3 回) し、有機層を合わせて 1.0N および 0.1N 塩酸で pH 4 まで中和し、飽和食塩水で洗浄 (200mL  $\times$  2 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、無色透明油状物質を得た (収量 3.78g 5.88mmol、収率 94.1%)

$[\alpha]_D = +35.2^\circ$  (c 1.05、CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>、cm<sup>-1</sup>) ; 3070 & 3010 (Ar)、1950 & 1870 & 1800 (一置換 Ar)、1640 (末端二重結合)、1595 & 1495 (Ar)、1150 ~ 950 (CO)、950 & 850 ( $\alpha$ -ヘキソース)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>+TMS、 $\delta$ ) ; 7.72 (2H、d、J = 8.3、Ts Me 側の H)、7.37 ~ 7.24 (15H、m、Ar)、7.19 ~ 7.16 (2H、

m、Ts SO<sub>2</sub> 側の H)、5.93～5.82 (1H、m、-CH=CH<sub>2</sub>)、5.28 (1H、dd、J=1.5 & 17.2、-CH=CH<sub>2</sub>)、5.19 (1H、dd、J=1.2 & 10.3、-CH=CH<sub>2</sub>)、4.92 (1H、d、J=11.3、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.86 (1H、d、J=11.7、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.80 (1H、d、J=2.9、H-1)、4.78 (1H、d、J=11.8、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.75 (1H、d、J=11.7、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.64 (1H、d、J=12.0、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.45 (1H、d、J=11.3、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.10～3.86 (8H、m、-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> & H-2 & H-3 & H-4 & H-5 & H-6 a, b)、2.41 (3H、s、Ts CH<sub>3</sub>)



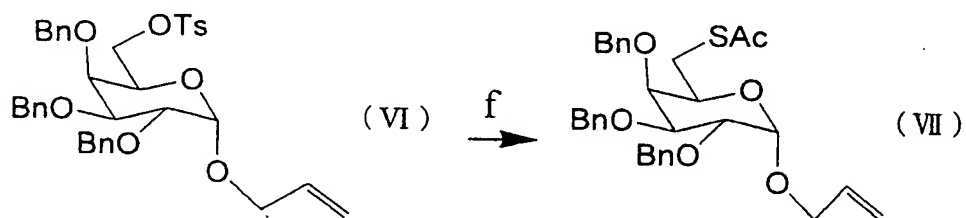
経路 f; 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-デオキシ-6-アセチルチオ- $\alpha$ -D-ガラクトース (VII)

化合物 (VI) 3.10g (5.66mmol) をヘキサメチルリン酸トリアミド 24mL に溶解し、チオ酢酸カリウム 1.29g (11.3mmol) を添加し、その後油浴下 100～110℃ で攪拌しながら 3 時間反応した。その後、冷水 100mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出 (150mL×3 回) し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄 (200mL×2 回) 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 8 : 1) で精製し、褐色油状物質を得た (収量 2.42g 4.41mmol、収率 77.9%)

$[\alpha]_D = +36.8^\circ$  (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) ; 3050 & 3010 (Ar)、1940 & 1860 & 1800 (一置換 Ar)、1670 (SCOCH<sub>3</sub>)、1595 & 1575 & 1495 (Ar)、1150 ~ 900 (CO)、840 (α-ヘキソース)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS, δ) ; 7.56~7.22 (15H, m, Ar)、5.91 (1H, m, -CH=CH<sub>2</sub>)、5.30 (1H, d, J=17.2, -CH=CH<sub>2</sub>)、5.20 (1H, d, J=10.3, -CH=CH<sub>2</sub>)、5.03~4.59 (7H, m, Ar-CH<sub>2</sub> & H-1)、4.19~4.13 (1H, m, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)、4.07~3.92 (3H, m, -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> & H-2 & H-3)、3.89 (1H, br s, H-4)、3.76~3.71 (1H, m, H-5)、3.02~2.97 (2H, m, H-6 a, b)、2.29 (3H, s, SCOCH<sub>3</sub>)



経路 g ; 3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-アセチルチオ-α-D-ガラクトピラノシル)-グリセロール (VIII)

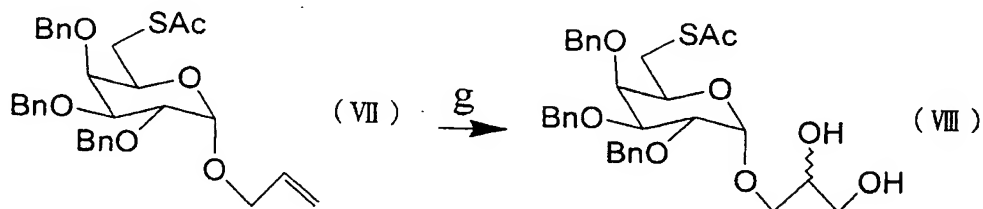
化合物 (VII) 2.36g (4.31mmol) を t-ブタノール : 水 = 4 : 1 溶液 20mL に溶解し、トリメチルアミン N-オキシド二水和物 1.08g (9.48mmol)、四酸化オスミウム-t-ブタノール溶液 (0.05M) 5mL を添加し、攪拌しながら室温で 24 時間反応した。その後活性炭 2g を加え、攪拌しながら室温で 1 時間放置し、四酸化オスミウムを吸着させた後、吸引濾過した。次に冷水 300mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出 (200mL × 3 回) し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄 (200mL × 2 回) 後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、淡褐色油状物質を得た(収量 2.22g 3.81mmol、収率 88.3%)

$[\alpha]_D = +27.8^\circ$  (c 1.08,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3300 (OH)、3060 & 3020 (Ar)、1950 & 1870 & 1810 (一置換 Ar)、1670 ( $\text{SCOCH}_3$ )、1600 & 1580 & 1495 (Ar)、1100~940 (CO)、910 & 850 ( $\alpha$ -ヘキソース)

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ +TMS,  $\delta$ ) ; 7.41~7.24 (15H, m, Ar)、5.00 (1H, d,  $J=11.4$ , Ar-CH<sub>2</sub>), 4.84~4.67 (4H, m, Ar-CH<sub>2</sub> & H-1)、4.65 (1H, d,  $J=11.9$ , Ar-CH<sub>2</sub>), 4.60 (1H, d,  $J=11.4$ , Ar-CH<sub>2</sub>), 4.05-3.39 (9H, m, Gly-1a, b & Gly-2 & Gly-3a, b & H-2 & H-3 & H-4 & H-5) 3.03 (1H, dd,  $J=7.6$  & 13.7, H-6 a)、2.93 (1H, ddd,  $J=1.2$  & 5.8 & 13.5, H-6 b)、2.30 (3H, s,  $\text{SCOCH}_3$ )



経路 h ; 3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-アセチルチオ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1,2-ジ-O-パルミトイル-グリセロール (IX-1) および 3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-アセチルチオ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-O-パルミトイル-グリセロール (IX-2)

化合物 (VIII) 558mg (958  $\mu$ mol) を乾燥ジクロロメタン 30mL に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 312mg (1.63mmol)、DMAP 11.7mg (95.8  $\mu$ mol)、パルミチン酸 368mg (1.44mmol) を添加し、攪拌しながら室温にて 3 時間反応した。その後ジクロロメタン 100mL を加え反応を停止し、飽和食塩水で洗浄 (100mL  $\times$  1 回) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1  $\rightarrow$  4 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) で精製した (収量ジエステル 340mg 321  $\mu$ mol ; モノエステル 468mg 571  $\mu$ mol、収率 (双方合わせて) 93.1%)

○ジエステル体 ; 白濁した油状物質

$[\alpha]_D = +24.5^\circ$  (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) ; 1730 ( $\text{OCOCH}_2$ )、1680 ( $\text{SCOCH}_3$ )、1495 (Ar)、1135~1020 (CO)、905 & 835 ( $\alpha$ -ヘキソース)

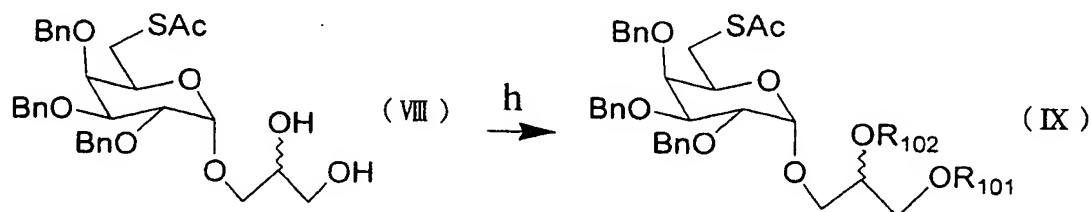
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ +TMS,  $\delta$ ) ; 7.40~7.24 (15H, m, Ar)、5.28~5.23 (1H, m, Gly-2)、5.00 (1H, d,  $J=11.4$ , Ar- $\text{CH}_2$ )、4.88~4.72 (4H, m, Ar- $\text{CH}_2$  & H-1)、4.67~4.59 (2H, m, Ar- $\text{CH}_2$ )、4.39~4.32 (1H, m, Gly-1 a)、4.23~4.14 (1H, m, Gly-1 b)、4.04~3.99 (1H, m, H-2)、3.89~3.87 (2H, m, H-3 & H-4)、3.80~3.72 (1H, m, Gly-1a)、3.67 (1H, t,  $J=6.7$ , H-5)、3.58~3.48 (1H, m, Gly-1b)、3.07~2.91 (2H, m, H-6 a, b)、2.36~2.24 (7H, m,  $\text{SCOCH}_3$  &  $\text{OCOCH}_2$ )、1.62~1.58 (4H, m,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ )、1.25 (48H, br,  $-\text{CH}_2-$ )、0.86 (6H, t,  $J=6.4$ ,  $\text{CH}_3$ )

○モノエステル体 ; 無色透明油状物質

$[\alpha]_D = +32.9^\circ$  (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ); 3400 (OH)、1730 ( $\text{OCOCH}_2$ )、1690 ( $\text{SCOCH}_3$ )、1490 (Ar)、1160~970 (CO)、910 & 840 ( $\alpha$ -ヘキソース)

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ +TMS,  $\delta$ ); 7.41~7.25 (15H, m, Ar)、5.01 (1H, d,  $J=11.3$ , Ar- $\text{CH}_2$ ), 4.86~4.64 (5H, m, Ar- $\text{CH}_2$  & H-1)、4.61 (1H, d,  $J=11.4$ , Ar- $\text{CH}_2$ )、4.18~3.40 (9H, m, Gly-1a, b & Gly-2 & Gly-3a, b & H-2 & H-3 & H-4 & H-5)、3.07~2.90 (2H, m, H-6 a, b)、2.36~2.31 (5H, m,  $\text{SCOCH}_3$  &  $\text{OCOCH}_2$ )、1.64~1.58 (2H, m,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ )、1.25 (24H, br,  $-\text{CH}_2-$ )、0.88 (3H, t,  $J=6.2$ ,  $\text{CH}_3$ )



(IX-1 :  $R_{101}=R_{102}$ =パルミトイル  
IX-2 :  $R_{101}$ =パルミトイル、 $R_{102}$ =H)

経路 i-1 ; 3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1,2-ジ-O-パルミトイル-グリセロール ナトリウム塩 (X-1)

化合物 (IX-1) 303mg (286  $\mu\text{mol}$ ) を酢酸 20mL に溶解し、酢酸カリウム 500mg、OXONE (2KHSO<sub>5</sub>、KHSO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 527mg を添加し、攪拌しながら室温にて一晩反応した。その後冷 3N 水酸化ナトリウム水溶液 100mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出 (100mL  $\times$  3 回) し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL  $\times$  1) で中和後、飽和食塩水 (100mL  $\times$  2

回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム 100%→クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、無色透明油状物質を得た(収量 257mg 237  $\mu$ mol、収率 82.9%)  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+48.5° (c 1.01、CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>,  $\text{cm}^{-1}$ ); 1720 (OCOCH<sub>2</sub>), 1490 (Ar), 1160~990 (CO)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS,  $\delta$ ); 7.25 (15H, m, Ar), 5.25 (1H, br, Gly-2), 4.91~2.96 (4H, br m, Ar-CH<sub>2</sub> & H-1 & Gly-1 a, b & Gly-3 a, b & H-2 & H-3 & H-4 & H-5 & H-6a, b), 2.21~2.18 (4H, br, OCOCH<sub>2</sub>), 1.49 (4H, br, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.25 (48H, br, -CH<sub>2</sub>-), 0.88 (6H, t, J=6.5, CH<sub>3</sub>)

経路 i-2; 3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-O-パルミトイル-グリセロール ナトリウム塩 (X-2)

化合物 (IX-2) 430mg (524  $\mu$ mol)を酢酸 20mL に溶解し、酢酸カリウム 500mg、OXONE (2KHSO<sub>5</sub>, KHSO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 966mg を添加し、攪拌しながら室温にて一晩反応した。その後冷 3N 水酸化ナトリウム水溶液 100mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(100mL×3回)し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50mL×1)で中和後、飽和食塩水(100mL×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム 100%→クロロホルム:メタノール=5:1)で精製し、無色





非結晶状固形物質を得た(収量 111mg 136  $\mu$  mol、収率 65.1%)

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O}+\text{TMS}$ 、 $\delta$ ) ; 5.30~5.28 (1H、m、Gly-2)、4.83 (1H、d、 $J=3.3$ 、H-1)、4.36~4.11 (3H、m、Gly-3a, b & H-2)、4.05 (1H、br s、H-4)、3.98~3.90 (1H、m、H-3)、3.82~3.78 (1H、m、Gly-1a)、3.75~3.71 (1H、m、Gly-3b)、3.65~3.55 (1H、m、H-5)、3.22 (1H、dd、 $J=6.6$  & 13.9、H-6 a)、3.10~3.06 (1H、m、H-6 b)、2.37~2.29 (4H、m、 $\text{OCOCH}_2$ )、1.59 (4H、br、 $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ )、1.26 (48H、br、 $-\text{CH}_2-$ )、0.88 (6H、t、 $J=6.7$ 、 $\text{CH}_3$ )

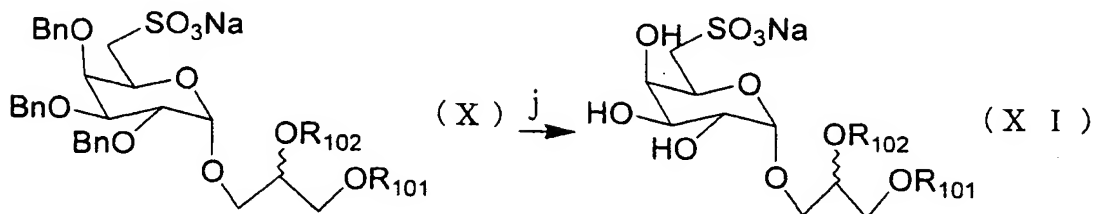
経路 j-2 ; 3-O-(6-デオキシ-6-スルホ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-O-パルミトイル-グリセロールナトリウム塩(XI-2)

化合物 (X-2) 442mg (521  $\mu$  mol)をエタノール 20mL に溶解し、10%Pd-C 1.00g を添加し、フラスコ内を水素で置換し、攪拌しながら室温で一晩反応した。反応液を吸引濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 10 : 1  $\rightarrow$  7 : 3  $\rightarrow$  クロロホルム : メタノール : 水 = 70 : 30 : 4)で精製し、無色透明油状物質を得た(収量 270mg 467  $\mu$  mol、収率 89.6%)

$[\alpha]_D = +57.6^\circ$  (c 0.59、 $\text{CH}_3\text{OH}$ )

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ 、 $\delta$ ) ; 4.70 (1H、d、 $J=2.2$ 、H-1)、4.21~4.12 (1H、m、Gly-3 a)、4.09~4.04 (1H、m、Gly-3 b)、4.00~3.96 (1H、m、H-2)、3.87~3.84 (2H、m、H-3 & H-4)、3.71~3.57 (2H、m、Gly-1a, b)、3.30~3.23 (1H、m、H-5)、3.10~3.01 (1H、m、H-6 a)、2.99~2.90 (1H、m、H-6 b)、

2.38～2.23 (2H、m、 $\text{OCOCH}_2$ )、1.52～1.47 (2H、m、 $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ )、  
1.30 (24H、br、 $-\text{CH}_2-$ )、0.78 (3H、t、 $J=6.5$ 、 $\text{CH}_3$ )



(XI-1 :  $R_{101}=R_{102}$ =パルミトイル  
XI-2 :  $R_{101}$ =パルミトイル、 $R_{102}$ =H)

### < 例 2 >

上記例 1 の工程 h において用いたパルミチン酸の代わりに、  
ミリスチン酸を用いたこと以外は例 1 と同様に工程 h～j の  
反応を行い、3-O-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-ガラクトピラ  
ノシル)-1,2-ジ-0-ミリストイル-グリセロール・ナトリウム  
塩および 3-O-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-ガラクトピラノ  
シル)-1-0-ミリストイル-グリセロール・ナトリウム塩を合  
成した。

○ジエステル体 (収量 82.7mg 109 μmol 収率 64.5%) 無色  
透明油状物質

○モノエステル体 (収量 191mg 374 μmol 収率 73.5%) 無色透  
明油状物質

### < 例 3 >

上記例 2 と同様、パルミチン酸の代わりに、ステアリン酸  
を用いることにより、3-O-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-ガラ  
クトピラノシル)-1,2-ジ-0-ステアロイル-グリセロール・  
ナトリウム塩および 3-O-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-ガラ

クトピラノシル)-1-0-ステアロイル-グリセロール・ナトリウム塩を合成した。

○ジエステル体 (収量 188mg 215  $\mu$ mol 収率 87.8%) 白色非結晶状固形物質

○モノエステル体 (収量 212mg 350  $\mu$ mol 収率 85.4%) 無色透明油状物質

本発明の一般式 (1) で表される化合物についての生理学的アッセイを行った。

#### <アッセイ 1>

DNA 合成酵素  $\alpha$  型に対する阻害効果検定を次の方法により行った。

ウシ胸腺から抗体カラムによって単一に精製された DNA 合成酵素  $\alpha$  型 0.05U および被験化合物 (DMSO に溶解した、下記表 1 に示すスルホフコシルアシルグリセロール誘導体 (以下、「SFAG」と省略する) SFAG1、SFAG2、SFAG3、SFAG4、SFAG5、SFAG6) をそれぞれ混合し、更に酵素反応に必要な無機塩類緩衝液、 $[^3\text{H}]$  ラベルされた dTTP、鋳型 DNA 鎖を含む反応用コンパウンドを加え、37°C で 60 分間インキュベートした。

酵素反応を止めた後、反応後生成物を専用フィルターに定着させ、液体シンチレーションカウンターにより測定した。酵素合成された dTTP 量を、 $[^3\text{H}]$  放射線量 (cpm) として結果を算出した。なお、用いたスルホフコシルアシルグリセロール誘導体は、何れも、グリセロールの 2 位の炭素における絶対配置が S であるものと R であるものの混合物である。

得られた結果を IC<sub>50</sub> として次の表 1 に併せて示す。

表 1 : DNA 合成酵素  $\alpha$  型に対する阻害効果

			DNA 合成酵素 阻害活性
化合物	R <sub>101</sub>	R <sub>102</sub>	I C <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)
SFAG1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-	H	4.2
SFAG2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	H	5.0
SFAG3	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO-	H	5.0
SFAG4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-	0.5
SFAG5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	0.45
SFAG6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO-	0.4

上記表 1 から明らかなように、試験した化合物はいずれも DNA 合成酵素  $\alpha$  型に対する有意な阻害活性を有している。

次の 2 つのアッセイにおいて用いた大腸癌および胃癌細胞は、本発明の医薬活性物質が効果を奏することのできる癌細胞の一例である。即ち、これらのアッセイは、本発明の医薬活性物質が効果を奏し得る癌細胞を限定することを意図するものではない。

#### <アッセイ 2>

大腸癌培養細胞に対する制癌テストを次の方法で行った。

大腸癌細胞 DLD-1 を、RPMI1640 培地 (10% 子ウシ血清含有) で維持、継代した。被験化合物 (上記表 1 に示す化合物 SFAG1 ~ SFAG3) をそれぞれ培地に懸濁、希釈し、 $3 \times 10^3$  個 / ウェルの細胞と共に、96 穴シャーレで培養した。48 時間培養後、MTT アッセイ (Mosmann, T: Journal of immunological method,

65, 55-63(1983))を行い、生存率を比較した。

得られた結果を  $IC_{50}$  として次の表 2 に示す。

表 2 : 大腸癌細胞に対する制癌活性

化合物	SFAG1	SFAG2	SFAG3
$IC_{50}$ ( $\mu g/mL$ )	44	41.5	27.5

上記表 2 から明らかなように、試験した化合物は、何れも大腸癌細胞に対する有意な制癌活性を有する。

<アッセイ 3>

胃癌培養細胞に対する制癌テストを、大腸癌細胞 DLD-1 の代わりに胃癌細胞 NUGC-3 を用いた以外はアッセイ 2 と同じ方法で行った。

得られた結果を  $IC_{50}$  として次の表 3 に示す。

表 3 : 胃癌細胞に対する制癌活性

化合物	SFAG1	SFAG2	SFAG3
$IC_{50}$ ( $\mu g/mL$ )	44.3	41.7	30.3

上記表 3 から明らかなように、試験した化合物は、何れも胃癌細胞に対する有意な制癌活性を有する。

アッセイ 2 およびアッセイ 3 で示された通り、試験した化合物は、各々単独で、従来の技術の欄で述べた佐原ら (British Journal of Cancer, 75(3), 324-332(1997)) が開

示するスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体の混合物と同レベル又はそれ以上の制癌活性を有するとみられる。

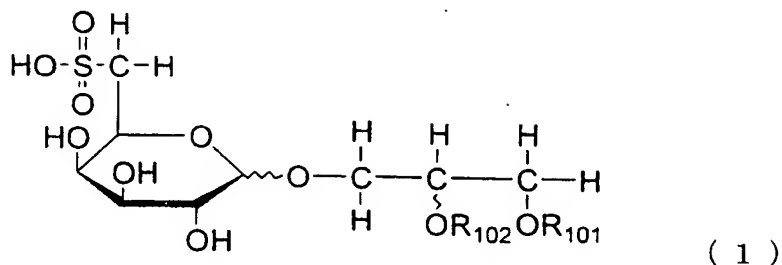
#### 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によれば、一般式（１）により表される新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体が提供される。

また、本発明によれば、一般式（１）により表されるスルホフコシルアシルグリセロール誘導体およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含有する医薬が提供される。

## 請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1) :



(式中、 $R_{101}$  は、高級脂肪酸のアシル残基を表し、 $R_{102}$  は、水素原子又は高級脂肪酸のアシル残基を表す。)により表される新規なスルホフコシルアシルグリセロール誘導体。

2. 一般式 (1) において、 $R_{101}$  が  $CH_3(CH_2)_nCO-$  ( $n$  は 12 ~ 24 の整数。) で表されるアシル残基であり、 $R_{102}$  が水素原子又は  $CH_3(CH_2)_{n'}CO-$  ( $n'$  は 12 ~ 24 の整数。) で表されるアシル残基であることを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体。

3. 一般式 (1) の  $R_{102}$  が水素原子である請求の範囲第 2 項に記載のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体。

4. 一般式 (1) のスルホフコースとグリセロールとの結合が  $\alpha$  結合である請求の範囲第 3 項のスルホフコシルアシルグリセロール誘導体。

5. 請求の範囲第 1 項ないし第 4 項のいずれか 1 項に記載される一般式 (1) で表されるスルホフコシルアシルグリセロールおよびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも 1 種を有効成分として含有する医薬。

6. DNA 合成酵素阻害剤である請求の範囲第 5 項の医薬。



7. 制癌剤である請求の範囲第5項の医薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00974

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/04, A61K31/7032, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/04, A61K31/7032, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 11-106395, A2 (TOYO SUISAN KAISHA LTD.), 20 April, 1999 (20.04.99) (Family: none)	1-7
A	KEISUKE OHTA, YOSHIYUKI MIZUSHIMA, NORIKO HIRATA, MASAHARU TAKEMURA, FUMIO SUGAWARA, AKIO MATSUKAGE, SHONEN YOSHIDA, KENGO SAKAGUCHI, "Action of a New Mammalian DNA Polymerase Inhibitor, Sulfoquinovosyldiacylglycerol", Biological & Pharmaceutical Bulletin, February 1999, Vol.22, No.2, p.111-116	1-7
A	KEISUKE OHTA, YOSHIYUKI MIZUSHIMA, NORIKO HIRATA, MASAHARU TAKEMURA, FUMIO SUGAWARA, AKIO MATSUKAGE, SHONEN YOSHIDA, KENGO SAKAGUCHI, "Sulfoquinovosyldiacylglycerol, KM043, a New Potent Inhibitor of Eukaryotic DNA Polymerase and HIV-Reverse Transcriptase Type 1 from a Marine Red Alga, Gigartina tenella", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, Vol.46, No.4, p.684-686	1-7
A	YOSHIYUKI MIZUSHIMA, ITIRO WATANABE, KEISUKE OHTA, MASAHARU TAKEMURA, HIROEKI SAHARA, NOBUAKI TAKAHASHI, SINSEI GASA, FUMIO SUGAWARA, AKIO MATUKAGE,	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 August, 2000 (03.08.00)

Date of mailing of the international search report  
21.03.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00974

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	SHONEN, YOSHIDA, KENGO SAKAGUCHI, "Studies on Inhibitors of Mammalian DNA Polymerase alpha and beta", Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 4, p. 537-541	
A	H SAHARA, M ISHIKAWA, N TAKAHASHI, S OHTANI, N SATO, S GASA, T AKINO, K KIKUCHI, "In vivo anti-tumor effect of 3'-sulfonylquinoxaline 1'-monoacylglyceride isolated from sea urchin ( <i>Strongylocentrotus intermedius</i> ) intestine", British Journal of Cancer, 1997, Vol. 75, No. 3, p. 324-332	1-7
A	PHAM QUANG LIEM, MARIE HELENE LAUR, "Structures teneurs et compositions des esters sulfuriques, sulfoniques, phosphoriques des glycosyldiglycerides de trois fucacees", Biochimie, 1976, Vol. 58, p. 1367-1380	1-7

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/04, A61K31/7032, A61P35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H15/04, A61K31/7032, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 11-106395, A2 (東洋水産株式会社) 20. 4 月. 1999 (20. 04. 99) (ファミリーなし)	1-7
A	KEISUKE OHTA, YOSHIYUKI MIZUSHIMA, NORIKO HIRATA, MASA HARU TAKE MURA, FUMIO SUGAWARA, AKIO MATSUKAGE, SHONEN YOSHIDA, KENGO SAKA GUCHI, "Action of a New Mammalian DNA Polymerase Inhibitor, Su lfoquinovosyldiacylglycerol", Biological & Pharmaceutical Bul letin, February 1999, Vol. 22, No. 2, p. 111-116	1-7
A	KEISUKE OHTA, YOSHIYUKI MIZUSHIMA, NORIKO HIRATA, MASA HARU TAKE MURA, FUMIO SUGAWARA, AKIO MATSUKAGE, SHONEN YOSHIDA, KENGO SAKA GUCHI, "Sulfoquinovosyldiacylglycerol, KM043, a New Potent Inhi	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 08. 00

国際調査報告の発送日

21.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4P

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	bitor of Eukaryotic DNA Polymerase and HIV-Reverse Transcrip tase Type 1 from a Marine Red Alga, <i>Gigartina tenella</i> ", <i>Chemic al &amp; Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, Vol. 46, No. 4, p. 684-686	
A	YOSHIYUKI MIZUSHIMA, ITIRO WATANABE, KEISUKE OHTA, MASA HARU TAK EMURA, HIROEKI SAHARA, NOBUAKI TAKAHASHI, SINSEI GASA, FUMIO SUG AWARA, AKIO MATUKAGE, SHONEN, YOSHIDA, KENGO SAKAGUCHI, "Studies on Inhibitors of Mammalian DNA Polymerase alpha and beta", <i>Bi ochemical Pharmacology</i> , 1998, Vol. 55, No. 4, p. 537-541	1 - 7
A	H SAHARA, M ISHIKAWA, N TAKAHASHI, S OHTANI, N SATO, S GASA, T AKI NO, K KIKUCHI, "In vivo anti-tumor effect of 3'-sulfonoquinovo syl 1'-monoacylglyceride isolated from sea urchin ( <i>Strongyloc entrotus intermedius</i> ) intestine", <i>British Journal of Cancer</i> , 1 997, Vol. 75, No. 3, p. 324-332	1 - 7
A	PHAM QUANG LIEM, MARIE HELENE LAUR, "Structures teneurs et com positions des esters sulfuriques, sulfoniques, phosphoriques d es glycosyldiglycerides de trois fucacees", <i>Biochimie</i> , 1976, Vo l. 58, p. 1367-1380	1 - 7